

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Offic européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 611 660 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 94102222.0

(22) Anmeldetag: 14.02.94

(51) Int. Cl.⁵: **B41J X**, C07D 471/04,
C07D 471/16, C07D 487/16,
C07D 413/06, C07D 403/06,
C07D 401/12, C07D 401/10,
C07D 401/14, C07D 401/06,
A61K 31/415

(30) Priorität: 16.02.93 DE 4304650

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
24.08.94 Patentblatt 94/34

(94) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

(71) Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH

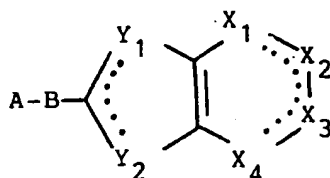
D-88397 Biberach (DE)

(72) Erfinder: Austel, Volkhard, Prof. Dr.
Dipl.-Chem.
Kapellenweg 7
D-88440 Biberach (DE).
Erfinder: Pieper, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.
Kapellenweg 5

D-88400 Biberach (DE)
Erfinder: Himmelsbach, Frank, Dr. Dipl.-Chem.
Ahornweg 16
D-88441 Mittelbiberach (DE)
Erfinder: Linz, Günther, Dr. Dipl.-Chem.
Erlenweg 8
D-88441 Mittelbiberach (DE)
Erfinder: Müller, Thomas, Dr. Arzt und
Dipl.-Chem.
Alter Postplatz 17
D-88400 Biberach (DE)
Erfinder: Weisenberger, Johannes, Dr.
Dipl.-Chem.
Haydnweg 5
D-88400 Biberach (DE)
Erfinder: Guth, Brian, Dr. Phys.
Am Schlegelberg 24
D-88447 Warthausen (DE)

(54) Einstellbare Blattwellvorrichtung mit Förderklemme.

(57) Die Erfindung betrifft kondensierte 5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel



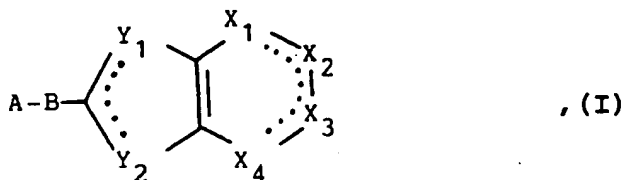
, (I)

in der

R_a, R_b, X und Y wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweis aggregationshemmende Wirkungen, die Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

EP 0 611 660 A2

Die Erfindung betrifft kondensierte 5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel



10 deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

15 In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

A eine Aminoalkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe, in denen jeweils an einem der Stickstoffatome ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxycarbonyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

20 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe oder eine R_1 -CO-(R_2 CH)-O-CO-Gruppe darstellt, in welcher

R_1 eine Alkylgruppe und

25 R_2 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe darstellen,

und zusätzlich eine $>CH$ - Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

eine Imidazolylgruppe oder

eine Pyridylgruppe, die falls das heterocyclische System eine Benzoaxazolgruppe darstellt, nicht über die 2-Stellung an den Rest B gebunden sein kann,

30 B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

eine -Alkylen-O-, -O-alkylen-, -Alkylen-S-, -S-alkylen-, -Alkylen-NR₃-, -NR₃-alkylen-, -CO-NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt,

eine Cyclohexylengruppe oder auch, wenn

35 A eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe darstellt, wobei R_a wie oben definiert ist und eine $>CH$ - Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder wenn

X_1 eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,

40 oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt,

eine Phenylengruppe, die im Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, einer der Reste X_1 bis X_4 eine F-E-D-C< oder F-E-D-N< Gruppe, in denen

45 D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -CO-, -SO-, -SO₂-, -CO-NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe oder eine über das Stickstoffatom an den Rest E gebundene -SO₂-NR₃-Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und

50 F eine Carboxygruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe, eine Cycloalkoxycarbonyl- oder Cycloalkylalkoxycarbonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Sulfo-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O-Dialkyl-phosphono- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe darstellen,

55 ein zweiter der Reste X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom, eine R_b -C<, R_b -N< oder Carbonylgruppe, in denen

R_b ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, wobei jeder Alkylteil in der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann, und

R_c ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder

- 5 eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die im Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, darstellen, und die verbleibenden Reste der Reste X_1 bis X_4 jeweils ein Stickstoffatom, eine $R_b-C\equiv$ oder Carbonylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist und nicht mehr als zwei der Reste X_1 bis X_4 Carbonylgruppen darstellen können und nicht mehr als 3 der Reste X_1 bis X_4 ein im Ring befindliches Stickstoffatom enthalten können,

einer der Reste Y_1 oder Y_2 ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe und der andere der Reste Y_1 oder Y_2 ein Sauerstoffatom oder eine $R_d-N\equiv$ Gruppe, in der

- 15 R_d ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die im Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 20 eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder, wenn die Gruppen $R_c-N\equiv$ und $R_d-N\equiv$ an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind,

R_d zusammen mit R_c eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen,

- 25 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen

A eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, eine Aminoalkyl- oder Benzyloxycarbonylaminoalkylgruppe,

- 30 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Benzyl-, Alkoxy-carbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder $R_1-CO-CH_2-O-CO$ -Gruppe darstellt, in welcher

R_1 eine Alkylgruppe darstellt,

und zusätzlich eine $>CH$ -Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

- 35 eine Imidazolygruppe oder

eine Pyridylgruppe, die falls das heterocyclische System eine Benzoxazolgruppe darstellt, nicht über die 2-Stellung an den Rest B gebunden sein kann,

B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

- 40 eine -Alkylen-O-, -O-alkylen-, -Alkylen-S-, -S-alkylen-, -Alkylen-NR₃-, -NR₃-alkylen-, -CO-NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt,

eine Cyclohexylengruppe oder auch,

- 45 wenn A eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe darstellt, wobei R_a wie oben definiert ist und eine $>CH$ -Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder wenn

X_1 eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,

oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt,

- 50 eine Phenylengruppe,

einer der Reste X_1 bis X_4 eine F-E-D-C \equiv oder F-E-D-N \equiv Gruppe, in denen

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -CO-, -SO-, -SO₂-, -CO-NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe oder eine über das N-Atom an den Rest E gebundene -SO₂-NR₃-Gruppe, wobei R_3

- 55 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und

F eine Carboxygruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein

- Cycloalkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 6 bis 8 Kohlenstoffatomen, darstellen,
 ein zweiter der Reste X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom, eine $R_b-C\equiv$, $R_c-N<$ oder Carbonylgruppe, in denen
 R_b ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe und
- 5 R_c ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder
 eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die im Phenylkern durch Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
- 10 darstellen,
 und die verbleibenden Reste der Reste X_1 bis X_4 jeweils ein Stickstoffatom, eine $R_b-C\equiv$ oder Carbonylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist und nicht mehr als zwei der Reste X_1 bis X_4 Carbonylgruppen darstellen können und nicht mehr als 3 der Reste X_1 bis X_4 ein im Ring befindliches Stickstoffatom enthalten können,
- 15 einer der Reste Y_1 oder Y_2 ein Stickstoffatom und
 der andere der Reste Y_1 oder Y_2 ein Sauerstoffatom oder eine $R_d-N<$ Gruppe, in der
 R_d ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
- 20 eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die im Phenylkern durch Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder, wenn die Gruppen $R_c-N<$ und $R_d-N<$ an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind,
 R_d zusammen mit R_c eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen
- 25 darstellen,
 bedeuten, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,
 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
- Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen
- 30 A eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Amidinogruppe, eine Aminoalkyl- oder Benzyloxycarbonylaminoalkylgruppe
 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe, in der
 R_a ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Methoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder CH_3-CO-
- 35 $CH_2-O-CO-$ Gruppe darstellt,
 und zusätzlich eine $>CH-$ Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,
 eine 4-Pyridyl- oder 1-Imidazolylgruppe,
 B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 eine -Alkylen-O-, -O-alkylen-, -Alkylen-S-, -Alkylen- NR_3 -, - NR_3 -alkylen- oder - NR_3-CO -Gruppe, in denen
- 40 der Alkylenteil jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann sowie der Alkylenteil der -Alkylen-S-Gruppe und das Stickstoffatom der - NR_3-CO -Gruppe jeweils mit dem Rest A verbunden ist und
 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,
 eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder auch,
 wenn A eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe und am Stickstoffatom
- 45 durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe darstellt, wobei R_a wie oben definiert ist und eine $>CH-$ Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder wenn
 X_1 eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,
 oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonylgruppe
- 50 darstellt, X_4 nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt,
 eine Phenylengruppe,
 einer der Reste X_1 bis X_4 eine F-E-D- $C\equiv$ oder F-E-D- $N<$ Gruppe, in denen
 D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -CO-, -SO-, -SO₂-, -CO- NR_3 -
- 55 oder - NR_3-CO -Gruppe oder eine über das Stickstoffatom an den Rest E gebundene -SO₂- NR_3 -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

- F eine Carboxygruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexyloxycarbonylgruppe darstellen,
 ein zweiter der Reste X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom, eine $R_c-N<$, $R_b-C<$ oder Carbonylgruppe, in denen
 R_b ein Wasserstoff- oder Chloratom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylamino-
 5 nogruppe und
 R_c ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder
 eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, darstellen,
 und die verbleibenden Reste der Reste X_1 bis X_4 jeweils ein Stickstoffatom, eine $R_b-C<$ oder Carbonyl-
 10 gruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist und nicht mehr als zwei der Reste X_1 bis X_4 Carbonylgruppen darstellen können und nicht mehr als zwei der Reste X_1 bis X_4 ein im Ring befindliches Stickstoffatom enthalten können,
 einer der Reste Y_1 oder Y_2 ein Stickstoffatom und
 der andere der Reste Y_1 oder Y_2 ein Sauerstoffatom oder eine $R_d-N<$ Gruppe, in der
 15 R_d ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methyl-piperazinogruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
 eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die im Phenylkern durch Methoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann,
 20 eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder, wenn die Gruppen $R_c-N<$ und $R_d-N<$ an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind,
 R_d zusammen mit R_c eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen, bedeuten,
 insbesondere diejenigen Verbindung der obigen allgemeinen Formel I, in denen
 25 A eine Amidino-, Aminoalkyl- oder Benzyloxycarbonylaminoalkylgruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder
 eine am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidin-4-yl-Gruppe, in der
 R_a ein Wasserstoffatom, eine Benzyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellt,
 B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 30 eine -NH-CO-Gruppe, in der das Stickstoffatom der -NH-CO-Gruppe mit dem Rest A verbunden ist,
 eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder auch,
 wenn A eine am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidin-4-yl-Gruppe darstellt, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder wenn
 X_1 eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-
 35 Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,
 oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt,
 eine Phenylengruppe,
 einer der Reste X_1 bis X_4 eine F-E-D-C< oder F-E-D-N<-Gruppe, in denen
 40 D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, eine -CO- oder -CO-NH-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der -CO-NH-Gruppe mit dem Rest E verknüpft ist,
 E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und
 45 F eine Carboxygruppe oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen,
 ein zweiter der Reste X_1 bis X_4 , eine $R_c-N<$ oder $R_b-C<$ Gruppe, wobei
 R_b ein Wasserstoff- oder Chloratom und
 R_c ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,
 50 und die verbleibenden Reste der Reste X_1 bis X_4 jeweils ein Stickstoffatom, eine H-C< oder Carbonylgruppe,
 einer der Reste Y_1 oder Y_2 ein Stickstoffatom und
 der andere der Reste Y_1 oder Y_2 eine $R_d-N<$ Gruppe, in der
 R_d ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder R_d zusammen mit R_c
 55 eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen, bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
 Ganz besonders bevorzugte Verbindung der obigen allgemeinen Form I I sind diejenigen, in denen
 A eine Amidino- oder Piperidin-4-yl-Gruppe,

B eine Ethylengruppe oder auch, wenn

A eine Piperidin-4-yl-Gruppe darstellt, oder wenn

X₁ eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X₄ nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,

oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonylgruppe darstellt, X₄ nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt, eine Phenylengruppe,

einer der Reste X₁ bis X₄ eine F-E-D-C $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ oder F-E-D-N $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ -Gruppe, in denen

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Ethenylengruppe, eine -CO- oder -CO-NH-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der -CO-NH-Gruppe mit dem Rest E verknüpft ist,

E eine Bindung oder eine Ethylengruppe und

F eine Carboxygruppe oder eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen,

ein zweiter der Reste X₁ bis X₄, eine R_c-N $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ oder R_b-C $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ Gruppe, wobei

R_b ein Wassertoff- oder Chloratom und

R_c ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

und die verbleibenden Reste der Reste X₁ bis X₄ jeweils ein Stickstoffatom, eine H-C $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ oder Carbonylgruppe, einer der Reste Y₁ oder Y₂ ein Stickstoffatom und

der andere der Reste Y₁ oder Y₂ eine R_d-N $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ Gruppe, in der

R_d eine Methylgruppe oder

R_d zusammen mit R_c eine n-Propylengruppe darstellen, bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I seien beispielsweise folgende genannt:

(a) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol,

(b) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-aminocarbonyl]-benzimidazol,

(c) 5-(4-Carboxy-1-oxo-butyl)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol,

(d) 1-(4-Carboxy-butyl)-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin,

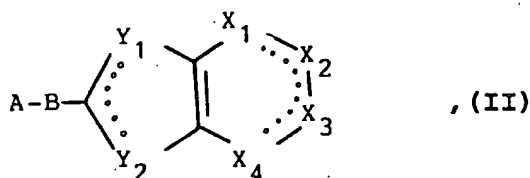
(e) 1-(4-Carboxy-butyl)-3,9-dimethyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin,

(f) 2-(4-Amidino-phenyl)-9-(4-carboxy-butyl)-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]purin,

(g) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carboxygruppe darstellt: Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, X₁ bis X₄, Y₁ und Y₂ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß F eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, eine Cycloalkoxycarbonyl- oder Cycloalkylalkoxycarbonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil oder eine durch einen abspaltbaren Rest geschützte Carboxylgruppe wie die Trimethylsilyloxycarbonyl-, Methoxybenzyloxycarbonyl-, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl- oder Tetrahydropyranyloxycarbonylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Essigsäure/Salzsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Wasser/Methanol, Ethanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen

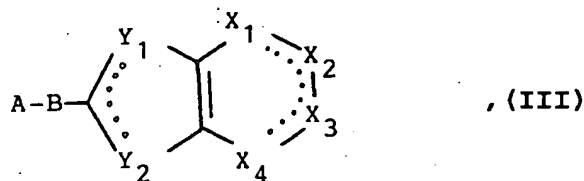
zwischen -10°C und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bei der sauren Hydrolyse können je nach den angewandten Bedingungen auch andere in einer Verbindung der Formel II gegebenenfalls vorhandene hydrolytisch abspaltbare Gruppen wie die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, tert. Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe gleichzeitig abgespalten werden.

Bedeutet beispielsweise F die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C, abgespalten werden.

Bedeutet beispielsweise F die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe oder eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe und eine Benzylamino- oder Benzyloxycarbonylaminogruppe zu einer Aminogruppe mitreduziert werden.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a ein Wasserstoffatom darstellt: Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, X₁ bis X₄, Y₁ und Y₂ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß R_a eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, eine R₁-CO-(R₂CH)-O-CO-Gruppe, in der R₁ und R₂ wie eingangs definiert sind, oder einen abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe wie die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Essigsäure/Salzsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Wasser/Methanol, Ethanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Wasser/Tetrahydrofuran, Ether/Dioxan oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bei der sauren Hydrolyse können je nach den angewandten Bedingungen auch andere in einer Verbindung der Formel III gegebenenfalls vorhandene hydrolytisch abspaltbare Gruppen wie Alkoxycarbonyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppen gleichzeitig abgespalten werden.

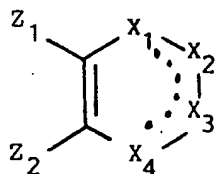
Bedeutet beispielsweise R_a die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butyloxycarbonylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol, Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ether/Dioxan oder Ethanol/Dioxan/Methanol vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C,

z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und gegebenenfalls in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 °C und 100 °C, abgespalten werden.

Bedeutet beispielsweise R_3 die Benzyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe oder eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe und eine Benzylaminogruppe zu einer Aminogruppe mitreduziert werden. Außerdem können gleichzeitig vorhandene C=C-Doppelbindungen zu Einfachbindungen aufhydriert werden.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer der Reste Y_1 oder Y_2 ein Stickstoffatom und der andere der Reste Y_1 oder Y_2 eine $R_4-N<$ Gruppe oder, wenn die Gruppen $R_3-N<$ und $R_4-N<$ an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind, R_3 und R_4 zusammen auch eine n-Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



, (IV)

in der

X_1 bis X_4 wie eingangs definiert sind,

einer der Reste Z_1 oder Z_2 eine A-B-CO-NR_{d1}-Gruppe und der andere der Reste Z_1 oder Z_2 eine HNR_{d2}-Gruppe darstellen, in denen A und B wie eingangs definiert sind, einer der Reste R_{d1} oder R_{d2} ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R_{d1} oder R_{d2} die für R_d eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten - Schutzrestes.

Die Cyclisierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlорbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Diphenylether oder Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel IV verwendeten Acylierungsmittels, z.B. in der entsprechenden Säure oder dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 100 und 250 °C, besonders vorteilhaft jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliummetholat oder Kaliumtert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

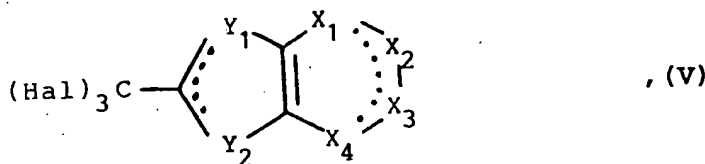
Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IV im Reaktionsgemisch durch Acylierung einer entsprechenden Diaminoverbindung oder durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitro-acylaminoverbindung hergestellt wird. Bei Abbruch der Reduktion der Nitrogruppe auf der Hydroxylaminstufe erhält man bei der anschließenden Cyclisierung das N-Oxid einer Verbindung der allgemeinen Formel I. Das so erhaltene N-Oxid kann anschließend mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die anschließende Reduktion des erhaltenen N-Oxids der Formel I wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure,

Salzsäure oder Schwefelsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit, mit Derivaten des dreiwertigen Phosphors wie Triphenylphosphin, Triethylphosphit oder Phosphortrichlorid, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

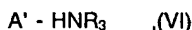
Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50 °C.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B eine -NR₃-CO-Gruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X₁ bis X₄, Y₁ und Y₂ wie eingangs definiert sind und Hal jeweils ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₃ wie eingangs definiert ist und

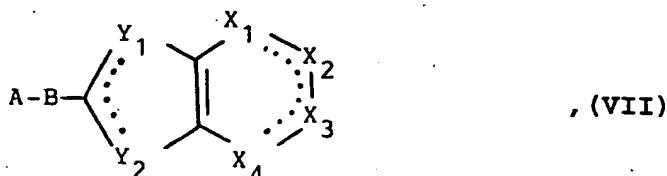
A' eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinylgruppe darstellt, in der R_a mit der Maßgabe wie eingangs definiert ist, daß R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist oder einen abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe wie die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe darstellt, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser oder Wasser gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 80 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50 °C.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, eine Cycloalkoxycarbonyl- oder Cycloalkylalkoxycarbonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, X_1 bis X_4 , Y_1 und Y_2 mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß F eine Carboxygruppe oder, falls Z_3 eine Hydroxygruppe darstellt, auch eine veresterte Carboxygruppe, z.B. eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und

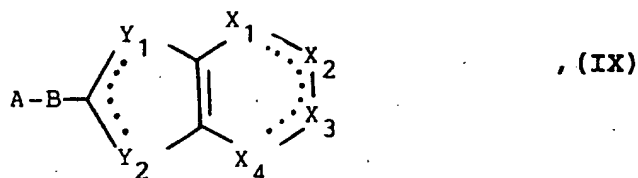
Z_3 eine Hydroxygruppe oder, wenn F eine Carboxygruppe darstellt, eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. in einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Pyridin, Toluol oder Dimethylsulfoxid in Gegenwart eines säureaktivierenden und/oder wasserentziehenden Mittels wie Chlorwasserstoff, konz. Schwefelsäure, Thionylchlorid, Chlorameisensäureethylester, Carbonyldiimidazol oder N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid oder dessen Isoharnstoffestern, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kupferchlorid, durch Umesterung, z. B. mit einem entsprechenden Kohlensäurediester, oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Halogenid vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 °C und der Siedetemperatur des betreffenden Lösungsmittels, durchgeführt.

Bedeutet Z_3 eine nukleophile Austrittsgruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise mit einem Alkalisalz einer Verbindung der allgemeinen Formel VII durchgeführt.

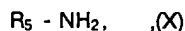
f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls an einem Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Amidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, X_1 bis X_4 , Y_1 und Y_2 mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß A eine Z_4 -C(=NH)-Gruppe darstellt, in der Z_4 eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe oder eine Aminogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

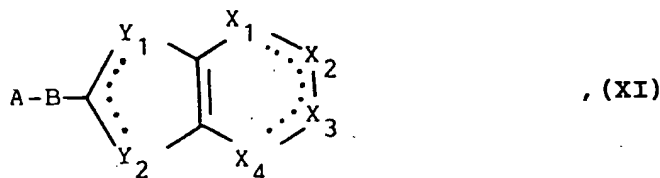
R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder mit deren Säureadditionssalzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120 °C, mit einem entsprechenden freien Amin oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IX erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines entsprechenden Alkoholats wie Natriummethylat oder Natriumethylat oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triäthylxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 20 °C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Arylhalogenid.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Amidino- oder Guanidino-Gruppe, in denen jeweils an einem der Stickstoffatome ein Wasserstoffatom durch eine Alkyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe, in der R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist, wobei in der Piperidinygruppe zusätzlich eine >CH-Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, X₁ bis X₄, Y₁ und Y₂ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß A eine Amidino- oder Guanidino-Gruppe oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom unsubstituierte Piperidinygruppe, wobei in der Piperidinygruppe zusätzlich eine >CH-Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₅ - R₆ (XII)

in der

R₆ eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome im Alkyl- oder Alkoxyteil oder eine R₁-CO-(R₂CH)-O-CO-Gruppe, wobei R₁ und R₂ wie eingangs definiert sind, und

Z₅ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Aryloxy-, Arylthio-, Alkoxy-carbonyloxy-, Aryloxy-carbonyloxy- oder N-Imidazolylgruppe, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom oder eine 4-Nitro-phenoxygruppe, oder, wenn R₆ eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt,

Z₅ zusammen mit dem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe des Restes R₆ auch ein Sauerstoffatom darstellen.

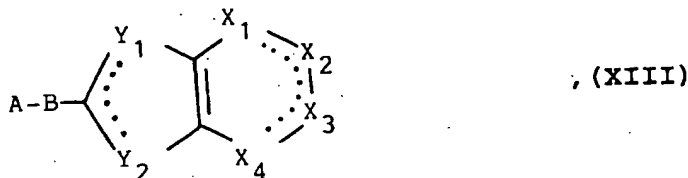
Die Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Methylchlorid, Chloroform, Dimethylformamid, Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin, Pyridin oder 4-Dimethylamino-pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 60 °C, durchgeführt.

Die Alkylierung mit einer Verbindung der Formel XII, in der Z₅ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80 °C, durchgeführt.

Die reduktive Alkylierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel XII wird in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120 °C, durchgeführt.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, X₁ bis X₄, Y₁ und Y₂ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß D ein Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe darstellt.

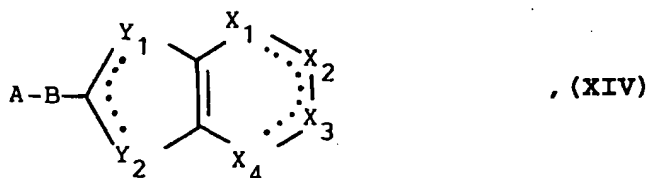
Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Eisessig, Eisessig/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100 °C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden S-Oxidverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50 °C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid oder Chloroform bei -20 bis 60 °C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25 °C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Brom-succinimid in Ethanol, mit tert-Butyl-hypochlorit in Methanol bei -80 bis -30 °C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20 °C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70 °C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer S,S-Dioxidverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Alkylsulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Alkylsulfonylverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60 °C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20 °C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20 °C.

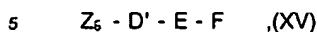
i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer der Reste X₁ bis X₄ eine F-E-D-N-Gruppe darstellt, wobei D eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Y₁, Y₂ und X₁ bis X₄ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß einer der Rest X₁ bis X₄ eine H-N-Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E und F wie eingangs definiert sind,

10 D' eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und

Z₆ eine Austrittsgruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, oder, falls D' eine unmittelbar an den Rest F gebundene Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält, auch ein Wasserstoffatom bedeuten.

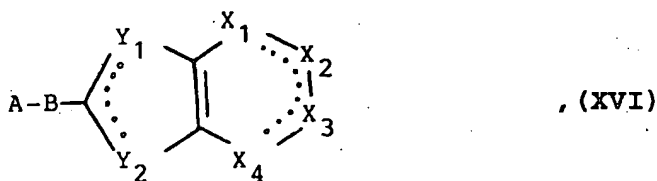
15 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. in einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, in Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Pyridin, Toluol oder Dimethylsulfoxid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 °C und der Siedetemperatur des betreffenden Lösungsmittels, durchgeführt.

20 Bedeutet Z₆ eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines aktivierenden Mittels wie Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure-diethylester durchgeführt:

j) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt:

Katalytische Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



30

in der

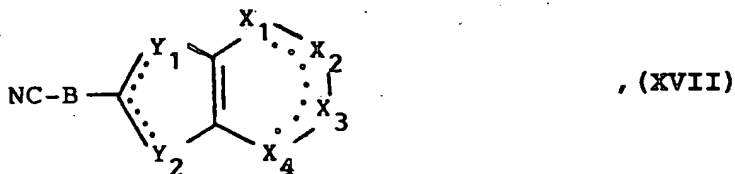
35 A, B, Y₁, Y₂ und X₁ bis X₄ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß D eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt.

40 Die katalytische Hydrierung wird in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar durchgeführt. Bei der katalytischen Hydrierung können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe oder eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe und eine Benzylamino- oder Benzyloxycarbonylaminogruppe zu einer Aminogruppe mitreduziert werden. Außerdem können gleichzeitig andere C=C-Doppelbindungen zu Einfachbindungen aufhydriert werden.

45 k) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Amidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

50



55

in der

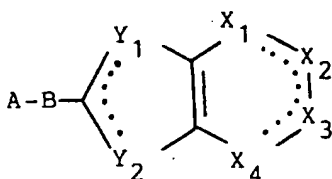
B, Y₁, Y₂, und X₁ bis X₄ wie eingangs definiert sind, mit Hydroxylamin oder dessen Salzen in Gegenwart

einer Base.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Wasser/Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser oder Tetrahydrofuran/Wasser gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder N,N-Diisopropyl-ethylamin bei Temperaturen zwischen 20 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

l) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste X₁ bis X₄ eine Methingruppe darstellt:

Enthalogenierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (XVIII)

in der

A, B, Y₁, Y₂ und X₁ bis X₄ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß mindestens einer der Reste X₁ bis X₄ eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatomb substituierte Methingruppe darstellt.

Die Enthalogenierung wird in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar durchgeführt. Bei der katalytischen Hydrierung können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe oder eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe und eine Benzylamino- oder Benzyloxycarbonylaminogruppe zu einer Aminogruppe mitreduziert werden. Außerdem können gleichzeitig andere C=C-Doppelbindungen zu Einfachbindungen aufhydriert werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste X₁ bis X₄ eine Carbonylgruppe darstellt, so kann diese mittels Halogenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste X₁ bis X₄ eine durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte Methingruppe darstellt, übergeführt werden.

Die nachträgliche Halogenierung wird vorzugsweise mit einem Halogenierungsmittel wie Phosphoroxychlorid, Phosphoroxybromid oder Phosphorpentachlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol, wobei jedoch vorzugsweise als Lösungsmittel ein Überschuß des eingesetzten Halogenierungsmittels wie Phosphoroxychlorid verwendet wird, bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 80 und 120 °C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Tityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzrest für eine Phosphonogruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl- oder Benzylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50 °C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur,

und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer-(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumjodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethylmethylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100 °C.

Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumjodid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0 °C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60 °C.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50 °C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihren aktivierten Derivaten oder Alkoholen, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren wie diese in den Beispielen I bis XV beschrieben werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen kondensierten 5-gliedrigen Heterocyclen der allgemeinen Formel I und deren Salz, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle Eigenschaften auf. So weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A eine gegebenenfalls an einem der Stickstoffatome durch eine Alkylgruppe oder eine in vivo abspaltbare Gruppe substituierte Amidino- oder Guanidinogruppe oder ein gegebenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom durch den gegebenen-

falls in vivo abspaltbaren Rest R_a substituierte Piperidinygruppe, in der zusätzlich eine $>CH-$ Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, und F eine Carboxy-, Sulfo-, Phosphono-, O-Alkylphosphono- oder 5-Tetrazolygruppe oder eine in vivo in eine Carboxy-, Sulfo-, Phosphono- oder O-Alkylphosphonogruppe überführbare Gruppe darstellen, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine O,O-Dialkyl-phosphonogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I dar.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Hemmung der Bindung von 3H -BIBU 52 an Humanthrombozyten:

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit 3H -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[(carboxyl)methyl]-2-pyrrolidinon[3- 3H -4-biphenyl]], das den literaturbekannten Liganden ^{125}I -Fibrinogen ersetzt, (siehe deutsche Patentanmeldung P 42 14 245.8 der gleichen Anmelderin vom 30. 04. 1992, internes Zeichen: Case 5/1093-FL) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der 3H -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei 170 x g zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1:10 verdünnt. 750 ml werden mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung, 100 ml Testsubstanzlösung, 50 ml ^{14}C - Sucrose (3.700 Bq) und 50 ml 3H -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 5 ml BIBU 52 (Endkonzentration: 30 mM) eingesetzt.

Die Proben werden 20 Sekunden bei 10000 x g zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 ml hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 ml 0,2N NaOH gelöst, 450 ml werden mit 2 ml Szintillator und 25 ml 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem ^{14}C -Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der 3H -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

2. Antithrombotische Wirkung:

Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14 % im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37 ° C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC_{50} bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen-Bindungstest IC ₅₀ [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC ₅₀ [nM]
1	110	430
1(1)	26000	>10000
2	200	2000
1(15)	490	1250
1(48)	280	250
1(49)	270	150
1(61)	150	110
1(63)	9800	4400
1(64)	50000	30000
1(67)	1100	2300
6(12)	24000	6400
7(12)	1300	660

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise bei intravenöser Gabe von 30 mg/kg an jeweils drei Mäusen bei der Verbindung des Beispiels 1 kein Tier gestorben war.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen kondensierten 5-gliedrigen Heterocyclen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Additionssalze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z. B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovasculären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarkts, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktion von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese bei der Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 mg und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 mg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthesehemmer oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten, α -Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und dessen Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktivierter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchsücker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen; in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel I

3-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-propionylchlorid

3,09 g 3-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-propionsäure, 50 ml Methylenchlorid und 2,08 g Phosphor-pentachlorid werden zusammengegeben und 6 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man dampft im Vakuum ein und dampft mit Toluol nach. Der verbleibende Rückstand wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 3,1 g (100 % der Theorie)

Beispiel II3-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-propionsäure

5 24,6 g 3-(4-Piperidiny)-propionsäure werden in 170 ml 1N Natronlauge gelöst, auf 0 °C abgekühlt und unter Einsatz eines Vibromischers innerhalb von 30 Minuten tropfenweise mit 175 ml 1N Natronlauge und 25 ml Benzoyloxycarbonylchlorid, die beide getrennt zugegeben werden, versetzt. Man läßt weitere 60 Minuten bei 0 °C nachreagieren und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man wäscht mit 125 ml eines 4:1-Gemisches aus Ether/Petrolether, säuert die wäßrige Phase mit 4N Salzsäure an und extrahiert
 10 mit Ether. Die Etherextrakte werden im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird direkt weiter verwendet.

Ausbeute: 50 g (100 % der Theorie),

R_F-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/Eisessig = 5:1:0,1)

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

15 (1) trans-4-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-cyclohexancarbonsäure

Schmelzpunkt: 109-110 °C

Beispiel III5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-trichlormethyl-benzimidazol

10 g 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-[N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid] werden in 35 ml Eisessig gelöst und innerhalb von 20 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 7,05 g Trichloracetimidsäure-methylester in 5 ml Eisessig versetzt. Man rührt noch 16 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert den
 25 Eisessig im Vakuum ab und verwendet den Rückstand ohne weitere Reinigung.

Ausbeute: 15 g (100 % der Theorie),

R_F-Wert: 0,71 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 7:3)

Beispiel IV

30

5-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-5-oxo-valeriansäure-isopropylester

2,4 g 5-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-5-oxo-valeriansäureisopropylester werden in 80 ml Isopropanol in Gegenwart von 0,1 g 10%iger Palladiumkohle (weitere 0,1 g werden nach 40 Stunden zugegeben) 48
 35 Stunden mit Wasserstoff von 4 bar bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel (Elutionsmittel: Essigester/Petrolether = 8:2).

Ausbeute: 1,0 g (46 % der Theorie),

R_F-Wert: 0,67 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

Beispiel V4-Amino-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

Hergestellt aus 4-Amino-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion analog Beispiel 11(4) mit festem Natriumhydroxid als Base.

45 Schmelzpunkt: 110-112 °C

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 5-(4-Cyano-benzoylamino)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-(4-methoxy-benzyl)-4-methylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion Man arbeitet in Dimethylformamid mit Kalium-tert.butylat.

50 R_F-Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(2) 9-(4-Cyano-benzoylamino)-7-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3,4-dihydro-2H,7H-pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6,8-dion

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol/Eisessig = 19:1:0,1)

55

Beispiel VI

8-(4-Cyano-phenyl)-3,9-dimethyl-xanthin

- 5 2,1 g 5-Amino-1-methyl-6-methylamino-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion werden in 150 ml Tetrahydrofuran suspendiert und unter Rühren und Rückflußkochen 9,1 g 4-Dimethylamino-pyridin zugegeben. Nach 15 Minuten fügt man 2,2 g 4-Cyano-benzoylchlorid zu und erhitzt unter Rühren weitere 2 Stunden zum Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird eingedampft und der Rückstand 45 Minuten auf 200 bis 205 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt mit 15 ml Methanol verrieben, abfiltriert und mit Methanol und
- 10 Ether gewaschen und in dieser Form weiterverwendet.
 Ausbeute: 2,0 g (58 % der Theorie),
 R_F-Wert: 0,79 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 9:1:0,1, nach zweimaliger Entwicklung)
 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:
- (1) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-3,9-dimethyl-xanthin
- 15 a) 5-[[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-carbonylamino]-1-methyl-6-methylamino-uracil
 Man erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß und digeriert den nach dem Eindampfen des Tetrahydrofurans verbliebenen Rückstand mit Essigester/Ethanol (3:1)
 R_F-Wert: 0,79 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 7:3:0,1)
 b) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-3,9-dimethyl-xanthin
- 20 Man erhitzt 10 Minuten auf 250 °C
 R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 8:2:0,1)
- (2) 2-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]purin
- a) 9-[[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-carbonylamino]-3,4-dihydro-2H,7H-pyrimido[1,6-a]-pyrimidin-6,8-dion Man verwendet 3-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-propionsäure und Carbonyl-
- 25 diimidazol in Dimethylformamid. R_F-Wert: 0,73 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 8:2)
 b) 2-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]-purin
 Man erwärmt 1,5 Stunden auf 240 °C
 R_F-Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
- 30 (3) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-9-isopropyl-xanthin
- a) 5-[[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-carbonylamino]-4-isopropylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion Man verfährt analog (2a).
 R_F-Wert: 0,59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 19:1:0,1, nach dreimaliger Entwicklung)
- 35 b) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-9-isopropyl-xanthin
 Man arbeitet in Portionen von nicht mehr als 2,5 g und erhitzt maximal 10 Minuten auf 250-275 °C
 R_F-Wert: 0,69 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 19:1:0,1, nach dreimaliger Entwicklung)
- (4) 8-(4-Cyano-phenyl)-3,7-dimethyl-xanthin
- 40 a) 4-Amino-5-[N-(4-cyanobenzoyl)-N-methyl-amino]-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion
 Man arbeitet in Tetrahydrofuran und Natronlauge bei Raumtemperatur. Das Ausgangsmaterial 4-Amino-3-methyl-5-methylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion erhält man aus 4-Amino-5-brom-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion.
 Schmelzpunkt: über 275 °C
- 45 R_F-Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 9:1:0,1)
 b) 8-(4-Cyano-phenyl)-3,7-dimethyl-xanthin
 Man erhitzt 10 Minuten auf 250 °C in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin
 Schmelzpunkt: über 300 °C
 R_F-Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 9:1:0,1)
- 50 (5) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-3,7-dimethyl-xanthin
- a) 4-Amino-5-[[2-(1-benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-carbonylamino]-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion
 Man arbeitet analog (2a), jedoch mit O-(1H-1-Benzotriazolyl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat in Gegenwart von Triethylamin.
- 55 Schmelzpunkt: 223-224 °C (sintert ab 220 °C)
 R_F-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 15:1:0,1, nach zweimaliger Entwicklung)

b) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidinyI)-ethyl]-3,7-dimethyl-xanthin.

Man erhitzt 10 Minuten auf 275 °C

Schmelzpunkt: 200-203 °C (sintert ab 198 °C)

R_F-Wert: 0,88 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 15:1:0,1, nach zweimaliger Entwicklung)

(6) 8-[4-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidinyI)-phenyl]-3,9-dimethyl-xanthin

a) 5-[4-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidinyI)-benzoylamino]-3-methyl-4-methylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

Man verfäHrt analog (5a).

Schmelzpunkt: 262-265 °C (Zers.)

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1, nach zweimaliger Entwicklung)

b) 8-[4-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidinyI)-phenyl]-3,9-dimethyl-xanthin.

Man erhitzt trocken auf 259 °C, fügt unter Röhren Diphenylether zu und hält insgesamt 3 Stunden bei dieser Temperatur. Schmelzpunkt: 260-263 °C.

R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 9:1:0,1)

(7) 5-(4-Cyano-benzoylamino)-3-(4-methoxy-benzyl)-4-methylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

Man verfäHrt analog (1a).

Schmelzpunkt: 245-250 °C (Zers.)

R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

(8) 9-(4-Cyano-benzoylamino)-3,4-dihydro-2H,7H-pyrimido-[1,6-a]pyrimidin-6,8-dion

Man verfäHrt analog (1a).

Schmelzpunkt: über 290 °C

R_F-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 9:1:0,1)

(9) 3-[4-(1-tert-Butyloxycarbonyl-4-piperidinyI)-benzoylamino]-4-methylamino-zimtsäure-methylester

Man arbeitet analog (5a)

R_F-Wert: 0,64 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 7:3)

Beispiel VII

5-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-5-oxo-valeriansäure-isopropylester

a) 5-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-5-oxo-valeriansäure

13,6 g 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-oxo-valeriansäure (hergestellt durch Nitrierung von 5-(4-Chlor-phenyl)-5-oxo-valeriansäure mit rauchender Salpetersäure bei -5 °C) werden mit 250 ml 40%iger wäHriger Methylaminlösung in einem DruckgefäH 8 Stunden auf 50 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingedampft, der Niederschlag in Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert. Das ausgefallen Produkt wird ohne weitere Reinigung, weiterverwendet. R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

b) 5-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-5-oxo-valeriansäureisopropylester

Die erhaltene rohe 5-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-5-oxo-valeriansäure wird mit 300 ml isopropanolischer Salzsäure 6 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Man dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch zweimalige Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: erst Essigester/Ethanol = 100:1, dann Essigester/Petrolether = 1:1).

Ausbeute: 2,4 g (15 % der Theorie),

R_F-Wert: 0,80 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Amino-4-methylamino-zimtsäure-methylester

Man verfäHrt analog b).

R_F-Wert: 0,65 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 7:3)

(2) 4-Methylamino-3-nitro-zimtsäure

Hergestellt analog a). Das Ausgangsmaterial erhält man durch Erhitzen von 4-Chlor-3-nitro-benzaldehyd in Acetanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat.

R_F-Wert: 0,83 (Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

Beispiel IX9-Amino-3,4-dihydro-2H,7H-pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6,8-dion

- 5 3,4 g 9-Nitroso-3,4-dihydro-2H,7H-pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6,8-dion werden in 250 ml Methanol in Gegenwart von 2,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur 16 Stunden mit Wasserstoff von 5 bar behandelt. Man fügt 25 ml Wasser zu, erhitzt auf dem Dampfbad und filtriert heiß. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand roh weiter verarbeitet.

Ausbeute: 3 g (95% der Theorie),

- 10 R_f -Wert: 0,13 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 7:3)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 5-Amino-4-isopropylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 8:2:0,1)

(2) 4,5-Diamino-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

- 15 R_f -Wert: 0,84 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1, nach zweimaliger Entwicklung)

(3) 5-Amino-3-(4-methoxy-benzyl)-4-methylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/konz. Ammoniak = 8:2:0,1)

20 Beispiel X9-Nitroso-3,4-dihydro-2H,7H-pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6,8-dion

- 25 3,35 g 3,4-Dihydro-2H,7H-pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6,8-dion werden auf dem Dampfbad in 65 ml Wasser gelöst und nach Zufügen von 1,63 g Natriumnitrit im Laufe von 30 Minuten tropfenweise mit 2,75 ml Eisessig versetzt. Man rührt 30 Minuten nach, engt auf die Hälfte des Volumens ein, kühlt mit Eiswasser und filtriert den Niederschlag ab.

Ausbeute: 3,5 g (90% der Theorie)

R_f -Wert: 0,02 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 7:3)

- 30 Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Isopropylamino-5-nitroso-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

Schmelzpunkt: 224-226 °C (Zers.)

(2) 4-Amino-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-5-nitroso-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion.

Man arbeitet bei Raumtemperatur.

- 35 Schmelzpunkt: 182-183 °C (Zers.)

(3) 3-(4-Methoxy-benzyl)-4-methylamino-5-nitroso-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion.

Schmelzpunkt: 167 °C (Zers.)

Beispiel XI

40

3,4-Dihydro-2H,7H-pyrimido[1,6-a]pyrimidin-6,8-dion

- 16 g 6-[(3-Toluolsulfonyloxy-propyl)-amino]-1H,3H-pyrimidin-4,6-dion (hergestellt aus 6-Chlor-uracil und 3-Amino-propanol und anschließende Umsetzung mit Toluolsulfonylchlorid) werden in 100 ml 1N Natronlauge 2 Stunden auf 90 °C erhitzt. Man puffert mit Ammonchlorid ab und digeriert das ausgefallene Produkt mit Essigester.

Ausbeute: 3,5 g (45% der Theorie),

R_f -Wert: 0,89 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%-ige Natriumchloridlösung = 6:4)

50 Beispiel XII5-(4-Cyano-benzoylamino)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-4-methylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

- 3,3 g 5-(4-Cyano-benzoylamino)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-(4-methoxy-benzyl)-4-methylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion werden in 30 ml Trifluoressigsäure 4 Tage unter Stickstoff bei 65 °C gerührt. Man dampft ein, verreibt den Rückstand mit Wasser und filtriert das erhaltene Festprodukt ab.

Ausbeute: 1,62 g (63% der Theorie),

Schmelzpunkt: über 200 °C

R_F-Wert: 0,33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel XIII

5 3-(4-Methoxy-benzyl)-4-methylamino-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

68 g 4-Chlor-3-(4-methoxy-benzyl)-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion werden mit 150 ml 40%iger wäßriger Methylaminlösung in der Bombe eine Stunde auf 120 °C erhitzt. Man versetzt mit 500 ml Wasser, filtriert das Festprodukt ab und kocht es mit Ethanol aus.

10 Ausbeute: 17 g (22% der Theorie),

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 8:2)

Beispiel XIV

15 4-Chlor-3-(4-methoxy-benzyl)-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

Eine Mischung aus 45,1 g 6-Chlor-uracil, 30,9 g Kalimhydrogencarbonat und 300 ml Dimethylsulfoxid wird 2 Stunden auf 80 °C erwärmt. Man fügt 41,9 g 4-Methoxy-benzylchlorid zu und erwärmt weitere 4 Stunden auf 80 °C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft, der Rückstand auf 2000 ml Wasser

20 gegossen und das erhaltene Festprodukt abfiltriert.

Ausbeute: 68 g (96% der Theorie),

Schmelzpunkt: 270-274 °C

R_F-Wert: 0,90 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 7:3)

25 Beispiel XV

3-Amino-4-methylamino-zimtsäure

11 g 4-Methylamino-3-nitro-zimtsäure werden in 190 ml siedender 5%iger Natronlauge solange mit

30 Natriumdithionit versetzt, bis die rote Farbe verschwunden ist (insgesamt 31 g). Das Produkt kristallisiert beim Abkühlen aus.

Ausbeute: 6 g (63% der Theorie),

R_F-Wert: 0,31 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 7:3)

35 Beispiel 1

5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid

0,4 g 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol werden mit 2 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im

40 Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Vakuum über festem Natriumhydroxid bei 90 °C.

Ausbeute: 0,5 g (90 % der Theorie),

R_F-Wert: 0,71 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

45 (1) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-aminocarbonyl]-benzimidazol-dihydrobromid

R_F-Wert: 0,72 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(2) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(1-methyl-4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid

50 (3) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[1-(4-piperidiny)-2-propyl]-benzimidazol-dihydrobromid

(4) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-propyl]-benzimidazol-dihydrobromid

(5) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-9-cyclohexyl-3-methyl-xanthin-dihydrobromid

(6) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-aminomethyl]-benzimidazol-dihydrobromid

55 (7) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[N-methyl-N-(4-piperidiny)methyl]-amino-benzimidazol-dihydrobromid

- (8) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[[N-methyl-N-(4-piperidiny)-amino]-methyl]-benzimidazol-trihydrobromid
- (9) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-methylthio]-benzimidazol-dihydrobromid
- 5 (10) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[4-(4-piperidiny)-butyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (11) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[3-(4-piperidiny)-propyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (12) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-(2-piperazino-ethyl)-benzimidazol-trihydrobromid
- 10 (13) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(2-methyl-piperazino)-ethyl]-benzimidazol-trihydrobromid
- (14) 5-(4-Carboxy-butyl)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (15) 5-(4-Carboxy-1-oxo-butyl)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- R_f-Wert: 0,66 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- 15 (16) 5-[(2-Carboxy-propyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (17) 5-[(3-Carboxy-propyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (18) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-cyclohexyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- 20 (19) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-6-methylamino-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (20) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-6-dimethylamino-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (21) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-6-hydroxy-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- 25 (22) 6-Amino-5-[(2-carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (23) 5(6)-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (24) 6-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- 30 (25) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-(4-phenyl-butyl)-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (26) 6-(3-Carboxy-propylsulfonyl)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (27) 1-n-Butyl-5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- 35 (28) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-(3-morpholino-propyl)-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-trihydrobromid
- (29) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-[3-(4-methyl-piperazino)-propyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-trihydrobromid
- (30) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-(3-piperazino-propyl)-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-trihydrobromid
- 40 (31) 1-(2-Amino-ethyl)-5-(2-carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-trihydrobromid
- (32) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzoxazol-hydrobromid
- (33) 6-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-3-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrobromid
- 45 (34) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-pyridyl)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (35) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-2-(3-imidazolyl-propyl)-1-methyl-benzimidazol-dihydrobromid
- (36) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-carbonylamino]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (37) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminosulfonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- 50 (38) 6-(3-Carboxy-propylthio)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (39) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-3-methyl-9-(3-phenyl-propyl)-xanthin-dihydrobromid
- (40) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-9-isobutyl-3-methyl-xanthin-dihydrobromid
- (41) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-3-methyl-9-(2-morpholino-ethyl)-xanthin-trihydrobromid
- (42) 8-(4-Amidino-phenyl)-3-benzyl-1-(4-carboxy-butyl)-9-methyl-xanthin-dihydrobromid
- (43) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-9-methyl-3-(3-phenyl-propyl)-xanthin-dihydrobromid
- 55 (44) 8-(4-Amidino-phenyl)-3-n-butyl-1-(4-carboxy-butyl)-9-methyl-xanthin-dihydrobromid
- (45) 6-(3-Carboxy-propyloxy)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol-dihydrobromid
- (46) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-n-pentyl)-3,9-dimethyl-xanthin-dihydrobromid
- (47) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-9-isopropyl-xanthin-dihydrobromid

- (48) 1-(4-Carboxy-butyl)-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrochlorid
Man erhitzt mit 6N Salzsäure eine Stunde auf dem Dampfbad. Schmelzpunkt: 211 °C (Zers.)
R_F-Wert: 0,61 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- 5 (49) 1-(4-Carboxy-butyl)-3,9-dimethyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrobromid
R_F-Wert: 0,70 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- (50) 1-(4-Carboxy-butyl)-9-isopropyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrobromid
Als Ausgangsmaterial dient 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)ethyl]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-2-[(4-ethoxycarbonylbutyl)-oxy]-9-isopropyl-1H-purin-6-on
R_F-Wert: 0,59 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- 10 (51) 1-(3-Carboxy-propyl)-3,9-dimethyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrobromid
(52) 1-(5-Carboxy-pentyl)-3,9-dimethyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrobromid
(53) 1-(4-Carboxy-butyl)-3-methyl-9-(2-morpholino-ethyl)-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-trihydrobromid
(54) 8-(4-Carboxy-butyl)-2-[2-(4-piperidiny)ethyl]-7,9-dioxo-4,5-dihydro-8H-imidazo[1,2,3-cd]purin-dihydrobromid
- 15 (55) 1-(4-Carboxy-butyl)-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrobromid
(56) 3-n-Butyl-1-(4-carboxy-butyl)-9-methyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrobromid
(57) 1-(4-Carboxy-butyl)-3-carboxymethyl-9-methyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrobromid
(58) 3-Aminocarbonylmethyl-1-(4-carboxy-butyl)-9-methyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrobromid
- 20 (59) 1-(4-Carboxy-butyl)-3-isopropyl-7-methyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin-dihydrobromid
(60) 1-(4-Carboxy-butyl)-9-methyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-hypoxanthin-dihydrobromid
(61) 2-(4-Amidino-phenyl)-9-(4-carboxy-butyl)-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]purin-dihydrobromid
Schmelzpunkt: sintert ab 40 °C
- 25 R_F-Wert: 0,68 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
(62) 2-(4-Amidino-phenyl)-8-(4-carboxy-butyl)-7,9-dioxo-4,5-dihydro-8H-imidazo[1,2,3-cd]purin-dihydrobromid
(63) 9-(4-Carboxy-butyl)-2-[2-(4-piperidiny)ethyl]-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]purin-dihydrobromid
- 30 R_F-Wert: 0,72 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
(64) 8-(trans-4-Aminomethyl-cyclohexyl)-1-(4-carboxy-butyl)-3-methyl-xanthin-dihydrochlorid
Man geht aus von 8-[trans-4-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-cyclohexyl]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin und verfährt analog (48).
Schmelzpunkt: 248 °C (Zers.)
- 35 R_F-Wert: 0,59 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%-ige Natriumchloridlösung = 6:4)
(65) 1-(2-Carboxy-ethyl)-3,9-dimethyl-8-[4-(4-piperidiny)phenyl]-xanthin-dihydrochlorid
Man verfährt analog (64).
Schmelzpunkt: 122 °C (Zers.)
R_F-Wert: 0,61 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- 40 (66) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-9-methyl-xanthin-dihydrobromid
R_F-Wert: 0,48 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
(67) 5-(2-Carboxy-ethenyl)-1-methyl-2-[4-(4-piperidiny)phenyl]-benzimidazol-dihydrobromid
Schmelzpunkt: über 250 °C
R_F-Wert: 0,67 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- 45 (68) 5-(2-Carboxy-ethyl)-1-methyl-2-[4-(4-piperidiny)phenyl]-benzimidazol-dihydrobromid
Schmelzpunkt: 256 °C (Zers.)
R_F-Wert: 0,67 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
(69) 5-(2-Carboxy-ethyl)-1-methyl-2-(4-piperazino-phenyl)-benzimidazol-trihydrobromid
(70) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-2-chlor-9-methyl-hypoxanthin-dihydrochlorid
- 50 Man verwendet konzentrierte Salzsäure und arbeitet bei Raumtemperatur.
R_F-Wert: 0,54 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
(71) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-9-methyl-hypoxanthin-dihydrochlorid
Man verfährt analog (70)
R_F-Wert: 0,71 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ig Natriumchloridlösung = 6:4)
- 55

Beispiel 2

5- [(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol

- 5 1 g 2-[2-(1-Benzylloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-benzimidazol werden in 20 ml Methanol in Gegenwart von 0,1 g 10%iger Palladiumkohle mit Wasserstoff von 4 bar 6 Stunden bei Raumtemperatur behandelt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 0,7 g (97 % der Theorie).
- 10 R_f -Wert: 0,68 (Reversed Phase Platte RP18, Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
Analog werden folgende Verbindungen erhalten:
- (1) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-aminocarbonyl]-benzimidazol
Aus 2-[(1-Benzyl-4-piperidiny)-aminocarbonyl]-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-benzimidazol unter Verwendung von 20%iger Palladiumkohle und unter Zusatz von methanolischer Salzsäure.
 - 15 R_f -Wert: 0,56 (Reversed Phase Platte RP18, Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
 - (2) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[1-(4-piperidiny)-2-propyl]-benzimidazol
 - (3) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-propyl]-benzimidazol
 - (4) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-oxymethyl]-benzimidazol
 - 20 (5) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-aminomethyl]-benzimidazol
 - (6) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[N-methyl-N-(4-piperidiny)methyl]-amino]-benzimidazol
 - (7) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[[N-methyl-N-(4-piperidiny)-amino]-methyl]-benzimidazol
 - 25 (8) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-methylthio]-benzimidazol
 - (9) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[4-(4-piperidiny)-butyl]-benzimidazol
 - (10) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[3-(4-piperidiny)-propyl]-benzimidazol
 - (11) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-(2-piperazino-ethyl)-benzimidazol
 - (12) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(2-methyl-piperazino)-ethyl]-benzimidazol
 - 30 (13) 5-(4-Methoxycarbonyl-butyl)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (14) 5-(4-Isopropoxyloxycarbonyl-1-oxo-butyl)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - R_f -Wert: 0,31 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
 - (15) 5-[(2-Methoxycarbonyl-propyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (16) 5-[(3-Methoxycarbonyl-propyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - 35 (17) 6-Methoxy-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (18) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-6-methylamino-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (19) 6-Dimethylamino-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - 40 (20) 6-Hydroxy-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (21) 6-Amino-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - 45 (22) 5(6)-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (23) 6-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (24) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-(4-phenylbutyl)-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (25) 1-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - 50 (26) 1-n-Butyl-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (27) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-(3-morpholino-propyl)-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - (28) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-[3-(4-methyl-piperazino)-propyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
 - 55 (29) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-(3-piperazino-propyl)-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol

- (30) 1-(2-Amino-ethyl)-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (31) 5-[2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzoxazol
- (32) 6-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-3-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-imidazo[4,5-b]-pyridin
- (33) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-carbonylamino]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (34) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminosulfonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (35) 3,9-Dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
R_f-Wert: 0,41 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- (36) 3,7-Dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
Schmelzpunkt: 206-208 °C (sintert ab 205 °C)
R_f-Wert: 0,34 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- (37) 3,9-Dimethyl-1-(3-methoxycarbonyl-propyl)-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (38) 3,9-Dimethyl-1-(5-methoxycarbonyl-pentyl)-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (39) 1-(4-Methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-9-(2-morpholino-ethyl)-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (40) 1-(4-Methoxycarbonyl-butyl)-9-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (41) 1-(4-Methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (42) 3-n-Butyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (43) 1-(4-Methoxycarbonyl-butyl)-3-methoxycarbonylmethyl-9-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (44) 3-Aminocarbonylmethyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (45) 3-Isopropyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-7-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (46) 1-(4-Methoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-hypoxanthin
- (47) 9-(4-Ethoxycarbonyl-butyl)-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]purin R_f-Wert: 0,03 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 7:3)
- (48) 8-(4-Methoxycarbonyl-butyl)-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-7,9-dioxo-8H-imidazo[1,2,3-cd]purin
- (49) 6-(3-Methoxycarbonyl-propyloxy)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (50) 6-(3-Methoxycarbonyl-propylthio)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (51) 6-(3-Methoxycarbonyl-propylsulfonyl)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (52) 1-Cyclopropyl-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (53) 1-Cyclohexyl-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (54) 9-Cyclopropyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (55) 1-(4-Ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin-dihydrochlorid
Man arbeitet in Ethanol.
Schmelzpunkt: 185 °C (Zers., beginnt bei 155 °C)
R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 8:2:0,1)

Beispiel 3

2-[2-(1-Benzyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-benzimidazol

Eine Mischung aus 2,5 g 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-[N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid] [R_f-Wert: 0,28 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 50:2); hergestellt aus 4-Chlor-3-nitro-benzoylchlorid und β-Alanin durch Umsetzung in 1N Natronlauge zu 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-[N-(2-carboxy-ethyl)-amid] (Schmelzpunkt: 165-167 °C), Umsetzung dieses Produktes mit 40%iger wäßriger Methylaminlösung bei 50 °C in einem Druckgefäß zu 4-Methylamino-3-nitro-benzoesäure-[N-(2-carboxy-ethyl)-amid] (Schmelzpunkt: 187-189 °C), Veresterung mit Methanol/etherischer Salzsäure zu 4-Methylamino-3-nitro-benzoesäure-[N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid] (Schmelzpunkt: 125-127 °C) und Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von 10%iger Palladiumkohle in Methanol bei 3 bar und Raumtemperatur], 50 ml Methylenchlorid, 1,74 ml N-Ethyl-diisopropylamin und 0,1 g 4-Dimethylamino-pyridin wird mit 3,1 g 3-(1-Benzyloxycarbonyl-4-piperidiny)-propionylchlorid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum ein, nimmt mit Essigester/verdünnter Salzsäure auf und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit Essigester. Die Essigesterphasen werden eingedampft, der Rückstand in 30 ml Eisessig aufgenommen und 1,5 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Man dampft im Vakuum ein, versetzt mit Wasser und neutralisiert durch Zusatz von Natriumbicarbonat. Man extrahiert mit Essigester, dampft die organischen Phasen ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Essigester/Ethanol = 100:1 bis 6:4).

Ausbeute: 1,2 g (24 % der Theorie),

R_F-Wert: 0,63 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 8:2)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-2-[2-(1-methoxycarbonyl-4-piperidinyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol
- 5 (2) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-pyridyl)-ethyl]-benzimidazol
- (3) 2-[3-(1-Imidazolyl)-propyl]-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-benzimidazol
- (4) 2-[(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-ethyl]-5-(4-isopropoxyloxycarbonyl-1-oxo-butyl)-1-methyl-benzimidazol R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)
- 10 (5) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(1-methyl-4-piperidinyl)-ethyl]-benzimidazol

Beispiel 4

15 2-[(1-Benzyl-4-piperidinyl)-aminocarbonyl]-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-benzimidazol

Eine Mischung aus 3,78 g 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-trichlormethyl-benzimidazol, 1,9 g 4-Amino-1-benzyl-piperidin, 2,5 g Natriumbicarbonat und 40 ml Wasser wird 10 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt. Man filtriert das vorhandene Festprodukt ab, wäscht es mit Wasser und

20 kristallisiert aus Essigester um.

Ausbeute: 1,0 g (22 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 168-170 °C

R_F-Wert: 0,32 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 7:3)

25 Beispiel 5

8-(4-Amidino-phenyl)-3,9-dimethyl-1-(4-isopropoxyloxycarbonyl-butyl)-xanthin-dihydrochlorid

0,15 g 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-3,9-dimethyl-xanthin werden in 30 ml Isopropanol suspendiert. Man leitet 60 Minuten lang Salzsäuregas ein und rührt noch zwei Stunden nach. Man dampft zur Trockne ein und verreibt den Rückstand mit Ether, wodurch man ein amorphes Festprodukt erhält.

Ausbeute: 0,14 g (72 % der Theorie),

R_F-Wert: 0,38 (Kieselgel; n-Butanol/Eisessig/Wasser = 4:1:2)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

- 35 (1) 5-[(2-Isobutyloxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidinyl)-ethyl]-benzimidazol
- (2) 5-[(2-Cyclohexyloxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidinyl)-ethyl]-benzimidazol
- (3) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-cyclohexyloxycarbonyl-butyl)-3,9-dimethyl-xanthin
- (4) 8-(4-Amidino-phenyl)-3,9-dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-xanthin
- (5) 8-(trans-4-Aminomethyl-cyclohexyl)-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin-dihydrochlorid
- 40 Man arbeitet in Methanol unter Zusatz etherischer Salzsäure.

Schmelzpunkt: 264-266 °C (Zers.)

R_F-Wert: 0,49 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(6) 3,9-Dimethyl-1-(2-methoxy-carbonyl-ethyl)-8-[4-(4-piperidinyl)-phenyl]-xanthin-dihydrochlorid.

Schmelzpunkt: 120 °C (Zers.)

45 R_F-Wert: 0,18 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Beispiel 6

8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-3,9-dimethyl-xanthin

50 0,4 g 8-(4-Amidino-phenyl)-3,9-dimethyl-(4-methoxycarbonyl-butyl)-xanthin, 5 ml Wasser, 5 ml 1N Lithiumhydroxid und 5 ml Tetrahydrofuran werden 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft das Tetrahydrofuran im Vakuum ab und fügt 0,27 g Ammonchlorid zu, wonach das Reaktionsgemisch im Vakuum auf die Hälfte seines Volumens eingedampft wird. Das ausgefallene Festprodukt wird mit wenig

55 Wasser, dann Aceton und Ether gewaschen.

Ausbeute: 0,35 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 263-265 °C (Zers.)

R_F-Wert: 0,49 (Kieselgel; Butanol/Eisessig/Wasser = 4:1:1,5)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-oxymethyl]-benzimidazol
- (2) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-6-methoxy-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (3) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (4) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-9-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-methyl-xanthin
- (5) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-3-(3-methoxypropyl)-9-methyl-xanthin
- (6) 1-(4-Carboxy-butyl)-9-(2-methoxy-ethyl)-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (7) 6-(3-Carboxy-propylsulfanyl)-1-methyl-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (8) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-cyclopropyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
- (9) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-9-cyclopropyl-3-methyl-xanthin
- (10) 1-(4-Carboxy-butyl)-9-cyclopropyl-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
- (11) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-carboxy-butyl)-3,7-dimethyl-xanthin-dihydrobromid
Schmelzpunkt: 290-292 °C (sintert ab 288 °C)
- R_F-Wert: 0,68 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4, nach zweimaliger Entwicklung)
- (12) 1-(4-Carboxy-butyl)-3,7-dimethyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin
Schmelzpunkt: 278-280 °C (sintert ab 270 °C)
R_F-Wert: 0,57 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Beispiel 7

8-(4-Amidino-phenyl)-3,9-dimethyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-xanthin-hydrochlorid-hydrogenacetat

- 3,3 g 8-(4-Cyano-phenyl)-3,9-dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-xanthin werden in 150 ml Methanol suspendiert und auf -30 °C gekühlt. Man leitet 30 Minuten lang Salzsäuregas ein, wobei man die Temperatur zwischen -5 und -10 °C hält, und läßt 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und dampft nochmals mit Methanol nach. Der Rückstand wird in 150 ml Methanol gelöst und portionsweise mit Ammoncarbonat versetzt. Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur nach, säuert mit etherischer Salzsäure schwach an und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Man verreibt mit Methylenchlorid und reinigt das erhaltene Festprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Methanol, dann Methanol/2N Essigsäure = 10:1).
Ausbeute: 1,0 g (24 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 224-226 °C (Zers.)

- R_F-Wert: 0,37 (Kieselgel; n-Butanol/Eisessig/Wasser = 4:1:2)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 8-(4-Amidino-phenyl)-9-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin
- (2) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-9-(3-phenyl-propyl)-xanthin
- (3) 8-(4-Amidino-phenyl)-9-isobutyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin
- (4) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-9-(2-morpholino-ethyl)-xanthin
- (5) 8-(4-Amidino-phenyl)-3-benzyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-xanthin
- (6) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-3-(3-phenyl-propyl)-xanthin
- (7) 8-(4-Amidino-phenyl)-3-n-butyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-xanthin
- (8) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3-(3-methoxy-propyl)-9-methyl-xanthin
- (9) 8-(4-Amidino-phenyl)-3,9-dimethyl-1-(4-methoxycarbonyl-pentyl)-xanthin
- (10) 8-(4-Amidino-phenyl)-9-isopropyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-xanthin
- (11) 8-(4-Amidino-phenyl)-3,7-dimethyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-xanthin
Schmelzpunkt: 248-250 °C (Zers.)
R_F-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 3:1:0,1, nach zweimaliger Entwicklung)
- (12) 2-(4-Amidino-phenyl)-9-(4-methoxycarbonyl-butyl)-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]-purin
Schmelzpunkt: Zers. ab 105 °C
R_F-Wert: 0,38 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- (13) 2-(4-Amidino-phenyl)-8-(4-methoxycarbonyl-butyl)-7,9-dioxo-4,5-dihydro-8H-imidazo[1,2,3-cd]purin
- (14) 8-(4-Amidino-phenyl)-9-cyclopropyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin
- (15) 8-(4-Amidino-phenyl)-9-cyclohexyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin

(16) 8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-xanthin

Schmelzpunkt: 225 °C (Zers., sintert ab 202 °C)

R_F-Wert: 0,35 (Reversed-Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

(17) 8-(4-Amidino-phenyl)-2-chlor-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-hypoxanthin

5 Man verwendet ethanolische Salzsäure.

R_F-Wert: 0,30 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Beispiel 8

10 3,9-Dimethyl-8-[4-(N-methoxycarbonyl-amidino)-phenyl]-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-xanthin

Herstellung aus 8-(4-Amidino-phenyl)-3,9-dimethyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-xanthin und Chlorameisensäure-methylester in Methylenchlorid unter Zugabe von Natronlauge und kräftigem Rühren.

15 Beispiel 9

8-[2-(1-Acetoxymethoxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-3,9-dimethyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-xanthin

Herstellung aus 3,9-Dimethyl-1-(4-methoxycarbonyl-butyl)-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin und Kohlen-säure-acetoxymethyl-(4-nitro-phenyl)-ester in Methylenchlorid in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin bei Raumtemperatur.

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

2-[2-(1-Acetoxymethoxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-5-[(2-methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-benzimidazol

25

Beispiel 10

6-(3-Methoxycarbonyl-propylsulfinyl)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol

30 Herstellung aus 6-(3-Methoxycarbonyl-propylthio)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol mit 30%igem Wasserstoffperoxid in Eisessig unter Eiskühlung.

Beispiel 11

35 8-(4-Cyano-phenyl)-3,9-dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-xanthin

4,5 g 8-(4-Cyano-phenyl)-3,9-dimethyl-xanthin werden bei 80 °C in Dimethylsulfoxid gelöst, mit 2,3 g Kaliumcarbonat versetzt und 2 Stunden bei 80 °C gerührt. Man läßt abkühlen, fügt tropfenweise 2,6 ml 5-Brom-valeriansäure-ethylester zu und erwärmt unter Rühren 4 Stunden auf 80 °C. Man dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand mit einer Mischung aus 250 ml Essigester und 150 ml Wasser auf. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, noch zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Essigester).

Ausbeute: 3,4 g (52 % der Theorie),

45 Schmelzpunkt: 148-150 °C

R_F-Wert: 0,69 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 19:1:0,1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-3,9-dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-xanthin

50 Man verwendet Kalium-tert.butylat, Reaktionsdauer: 6 Stunden R_F-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

(2) 2-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-9-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]purin

Man verfährt analog (1).

R_F-Wert: 0,84 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 7:3)

55 (3) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-2-[(4-ethoxycarbonyl-butyl)-oxy]-9-isopropyl-1H-purin-6-on.

Man verwendet Dimethylformamid als Lösungsmittel und setzt zunächst äquimolare Mengen Kalium-tert.butylat, 5-Brom-valeriansäure-ethylester und 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-9-isopro-

pyl-xanthin ein, erhitzt 16 Stunden auf 80 °C, fügt je ein Äquivalent 5-Brom-valeriansäure-ethylester und Kaliumkarbonat zu und rührt weitere 5 Stunden bei 80 °C.

R_F-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

(4) 8-(4-Cyano-phenyl)-3,7-dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-xanthin

5 Man verwendet Dimethylformamid.

Schmelzpunkt: 98-99 °C

R_F-Wert: 0,83 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 19:1:0,1)

(5) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-3,7-dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-xanthin

Man verwendet Kalium-tert.butylat in Dimethylformamid.

10 R_F-Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 19:1:0,1)

(6) 8-[4-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-phenyl]-3,9-dimethyl-1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-xanthin

Man arbeitet in Dimethylformamid unter Verwendung von Acrylsäure-ethylester.

Schmelzpunkt: 208-210 °C

R_F-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 19:1:0,1)

15

Beispiel 12

8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin

20 a) 4-Amino-5-[[2-(1-benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-carbonylamino]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

Eine Lösung von 9,9 g 1-Benzoyloxycarbonyl-4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin, 9,7 g 4,5-Diamino-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion und 4,8 ml Triethylamin in 250 ml Dimethylformamid wird mit 11 g O-(1H-1-Benzotriazolyl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat versetzt und 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft ein, verrührt den Rückstand mit einer Mischung aus 300 ml Wasser, 200 ml Tetrahydrofuran und 200 ml Ether und engt die organische Phase ein. Man verreibt mit Ether, löst das entstandene Festprodukt nach dem Abfiltrieren in warmem Aceton und fällt mit Ether.

Ausbeute: 12 g (62% der Theorie),

30 Schmelzpunkt: 114-115 °C

R_F-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1, nach zweimaliger Entwicklung)

(b) 8-[2-(1-Benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin

10 g 4-Amino-5-[[2-(1-benzoyloxycarbonyl-4-piperidiny)-ethyl]-carbonylamino]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion werden 15 Minuten auf 275 °C erhitzt. Man fügt 0,1 g 4-Dimethylamino-pyridin zu und erhitzt weitere 10 Minuten auf 275 °C. Das Produkt wird chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Essigester/Ethanol = 9:1).

Ausbeute: 6,4 g (66% der Theorie),

Schmelzpunkt: 99-100 °C

40 R_F-Wert: 0,68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 8-[trans-4-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-cyclohexyl]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin

a) 4-Amino-5-[[trans-4-(benzoyloxycarbonylamino-methyl)-cyclohexyl]-carbonylamino]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-1H,3H-pyrimidin-2,6-dion

45 Schmelzpunkt: 152-154 °C (sintert ab 149 °C)

R_F-Wert: 0,41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 9:1:0,1)

b) 8-[trans-4-(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)-cyclohexyl]-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-3-methyl-xanthin

Schmelzpunkt: 155-56 °C

50 R_F-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 19:1, nach zweimaliger Entwicklung)

(2) 8-(4-Cyano-phenyl)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-xanthin

Man erhitzt in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin 10 Minuten auf 250 °C.

Schmelzpunkt: über 250 °C

R_F-Wert: 0,56 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

55 (3) 2-(4-Cyano-phenyl)-9-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]purin

Man erhitzt 15 Minuten auf 295-300 °C

Schmelzpunkt: 140 °C

R_F-Wert: 0,59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 9:1:0,1)

Beispiel 133,9-Dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-8-[4-(N-hydroxyamidino)-phenyl]-xanthin

- 5 20,5 g 8-(4-Cyano-phenyl)-3,9-dimethyl-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-xanthin werden in 1000 ml Methanol suspendiert und mit 10 g Hydroxylamin-hydrochlorid sowie 17,5 ml N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Man erhitzt 4 Stunden zum Rückfluß, dampft ein und verreibt den Rückstand mit 300 ml Eiswasser. Das Festprodukt wird nach Trocknung mit 35 ml Methanol und mit Ether gewaschen.
- Ausbeute: 19,7 g (89% der Theorie),
- 10 Schmelzpunkt: 226-228 °C
- R_F-Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 15:1:0,1, nach zweimaliger Entwicklung)

Beispiel 14

- 15 5-(2-Methoxycarbonyl-ethenyl)-1-methyl-2-[4-(4-piperidiny)-phenyl]-benzimidazol

- 1,7 g 2-[4-(1-tert-Butyloxycarbonyl-4-piperidiny)-phenyl]-5-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-1-methyl-benzimidazol werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst, mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt und 1,5 Stunden bei
- 20 Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum ein, neutralisiert mit Natriumbicarbonat-Lösung und rührt zwei Stunden bei Raumtemperatur. Das ausgefallene Festprodukt wird abfiltriert und bei 100 °C im Vakuum getrocknet.
- Ausbeute: 1,1 g (82% der Theorie),
- Schmelzpunkt: sintert ab 205 °C
- 25 R_F-Wert: 0,52 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Beispiel 152-[4-(1-tert-Butyloxycarbonyl-4-piperidiny)-phenyl]-5-(2-methoxycarbonyl-ethenyl)-1-methyl-benzimidazol

- 30 4 g 3-[4-(1-tert-Butyloxycarbonyl-4-piperidiny)-benzoylamino]-4-methylamino-zimtsäure-methylester werden in 250 ml Eisessig 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Man dampft ein, nimmt mit Essigester auf und wäscht mit Natriumbicarbonat-Lösung. Die Essigester-Phase wird eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Elutionsmittel: Essigester/Petrolether = 6:4).
- 35 Ausbeute: 1,5 g (40% der Theorie),
- Schmelzpunkt: 177-179 °C
- R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 7:3)

Beispiel 16

- 40 5-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-1-methyl-2-[4-(4-piperidiny)-phenyl]-benzimidazol

- 0,7 g 5-(2-Methoxycarbonyl-ethenyl)-1-methyl-2-[4-(4-piperidiny)-phenyl]-benzimidazol werden in 15 ml Methanol bei Raumtemperatur in Gegenwart von 0,2 g 10%iger Palladiumkohle 3 Stunden mit Wasserstoff
- 45 von 4 bar behandelt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.
- Ausbeute: 0,7 g (100% der Theorie),
- Schmelzpunkt: 138-140 °C
- R_F-Wert: 0,56 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)
- Analog wird folgende Verbindung erhalten:
- 50 (1) 5-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-1-methyl-2-(4-piperazino-phenyl)-benzimidazol

Beispiel 178-(4-Cyano-phenyl)-2-chlor-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-hypoxanthin

- 55 4,5 g 8-(4-Cyano-phenyl)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-xanthin werden in 50 ml Phosphoroxychlorid 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Phosphoroxychlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 20 ml Methylenchlorid auf genommen. Man gießt auf Wasser, neutralisiert mit Natriumbicarbonat

nat, extrahiert mit Essigester und reinigt nach dem Eindampfen durch Chromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 100:1 bis 100:3).

Ausbeute: 2,5 g (53% der Theorie),

R_F-Wert: 0,52 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

5

Beispiel 18

8-(4-Amidino-phenyl)-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-hypoxanthin-hydrochlorid

10 0,2 g 8-(4-Amidino-phenyl)-2-chlor-1-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-9-methyl-hypoxanthin werden in einer Mischung aus 10 ml Ethanol und 5 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 0,1g 10%iger Palladium/Kohle bei 40 °C 2 Stunden mit Wasserstoff von 4 bar behandelt. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft ein und verreibt den Rückstand mit Petrolether.

Ausbeute: 0,13 g (65% der Theorie),

15 R_F-Wert: 0,44 (Reversed Phase Platte RP18; Methanol/5%ige Natriumchloridlösung = 6:4)

Beispiel 19

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

20

Zusammensetzung:

25

Wirkstoff	2,5 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 1,0 ml

30 Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

35 Beispiel 20

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

40

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

45

Herstellung:

50 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

55

Beispiel 21Tablette mit 50 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

10

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>215,0 mg</u>

15

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten
 20 Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger
 Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 2225 Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

30

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>600,0 mg</u>

35

Herstellung:

40

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten
 Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger
 Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

45 Beispiel 23Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

50

55

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>160,0 mg</u>

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

- 5 Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 24

10 Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

15

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>430,0 mg</u>

20

Herstellung:

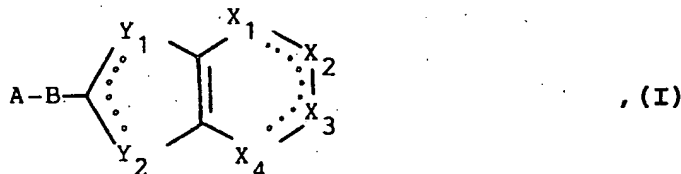
- 25 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

30 Patentansprüche

1. Kondensierte 5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel

35



40

in der

- 45 A eine Aminoalkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe, in denen jeweils an einem der Stickstoffatome ein Wasserstoffatom durch eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxycarbonyl- oder Phenylalkoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe, in der

- 50 R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe oder eine R₁-CO-(R₂CH)-O-CO-Gruppe darstellt, in welcher

R₁ eine Alkylgruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe darstellen,

und zusätzlich eine >CH- Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

- 55 eine Imidazolylgruppe oder

eine Pyridylgruppe, die falls das heterocyclische System ein Benzoaxazolgruppe darstellt, nicht über die 2-Stellung an den Rest B gebunden sein kann,

B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

eine -Alkylen-O-, -O-alkylen-, -Alkylen-S-, -S-alkylen-, -Alkylen-NR₃-, -NR₃-alkylen-, -CO-NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt, eine Cyclohexylgruppe oder auch, wenn

5 A eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe darstellt, wobei R_a wie oben definiert ist und eine >CH-Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder wenn

X₁ eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X₄ nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,

10 oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonylgruppe darstellt, X₄ nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt,

eine Phenylengruppe, die im Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

15 einer der Reste X₁ bis X₄ eine F-E-D-C< oder F-E-D-N< Gruppe, in denen

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -CO-, -SO-, -SO₂-, -CO-NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe oder eine über das Stickstoffatom an den Rest E gebundene -SO₂-NR₃-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

20 E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und

F eine Carboxygruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxy-carbonylgruppe, eine Cycloalkoxy-carbonyl- oder Cycloalkylalkoxy-carbonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Sulfo-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, O,O-Dialkyl-phosphono- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe darstellen,

25 ein zweiter der Reste X₁ bis X₄ ein Stickstoffatom, eine R_b-C<, R_c-N< oder Carbonylgruppe, in denen

R_b ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, wobei jeder Alkylteil in der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann, und

30 R_c ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder

35 eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die im Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, darstellen,

und die verbleibenden Reste der Reste X₁ bis X₄ jeweils ein Stickstoffatom, eine R_b-C< oder Carbonylgruppe,

40 wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist und nicht mehr als zwei der Reste X₁ bis X₄ Carbonylgruppen darstellen können und nicht mehr als 3 der Reste X₁ bis X₄ ein im Ring befindliches Stickstoffatom enthalten können,

einer der Reste Y₁ oder Y₂ ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe und

der andere der Reste Y₁ oder Y₂ ein Sauerstoffatom oder eine R_d-N< Gruppe, in der

45 R_d ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die im Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl- oder Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

50 eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder, wenn die Gruppen R_c-N< und R_d-N< an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind,

R_d zusammen mit R_c eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen,

55 bedeuten, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze.

2. Kondensierte 5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 A eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe,
 eine Aminoalkyl- oder Benzyloxycarbonylaminoalkylgruppe,
 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe und am Stickstoffatom durch den
 5 Rest R_a substituierte Piperidinygruppe, in der
 R_a ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Benzyl-, Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder R_1 -CO-
 CH_2 -O-CO-Gruppe darstellt, in welcher
 R_1 eine Alkylgruppe darstellt,
 und zusätzlich eine $>CH$ -Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,
 10 eine Imidazolylgruppe oder
 eine Pyridylgruppe, die falls das heterocyclische System eine Benzoxazolgruppe darstellt, nicht über
 die 2-Stellung an den Rest B gebunden sein kann,
 B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
 eine -Alkylen-O-, -O-alkyl-, -Alkylen-S-, -S-alkyl-, -Alkylen-NR₃-, -NR₃-alkyl-, -CO-NR₃- oder
 15 -NR₃-CO-Gruppe, in denen
 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellt,
 eine Cyclohexylengruppe oder auch,
 wenn A eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe und am Stickstoffatom
 durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe darstellt, wobei R_a wie oben definiert ist und eine
 20 $>CH$ -Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder wenn
 X_1 eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-
 Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,
 oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonyl-
 25 gruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt,
 eine Phenylengruppe,
 einer der Reste X_1 bis X_4 eine F-E-D-C \angle oder F-E-D-N \angle Gruppe, in denen
 D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl-
 gruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -CO-, -SO-, -SO₂-, -CO-
 30 NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe oder eine über das N-Atom an den Rest E gebundene -SO₂-NR₃-Gruppe,
 wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffato-
 men und
 F eine Carboxygruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
 eine Cycloalkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 6 bis 8 Kohlenstoffatomen, darstellen,
 35 ein zweiter der Reste X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom, eine R_b -C \angle , R_c -N \angle oder Carbonylgruppe, in
 denen
 R_b ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-
 oder Dialkylaminogruppe und
 R_c ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-,
 40 Dialkylamino-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Pipe-
 razino- oder N-Alkyl-piperazinogruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder
 eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die im Phenylkern durch
 Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden
 sein können, darstellen,
 45 und die verbleibenden Reste der Reste X_1 bis X_4 jeweils ein Stickstoffatom, eine R_b -C \angle oder
 Carbonylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist und nicht mehr als zwei der Reste X_1
 bis X_4 Carbonylgruppen darstellen können und nicht mehr als 3 der Reste X_1 bis X_4 ein im Ring
 befindliches Stickstoffatom enthalten können,
 einer der Reste Y_1 oder Y_2 ein Stickstoffatom und
 50 der andere der Reste Y_1 oder Y_2 ein Sauerstoffatom oder eine R_d -N \angle Gruppe, in der
 R_d ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-,
 Dialkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppe substi-
 tuierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
 eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, di im Phenylkern durch
 55 Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein
 können,
 eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder, wenn di Gruppen R_c -N \angle und R_d -N \angle
 an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind,

R_d zusammen mit R_c eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,

bedeuten, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wird, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Kondensierte 5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der A eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Amidinogruppe, eine Aminoalkyl- oder Benzyloxycarbonylaminoalkylgruppe

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Methoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-O-CO-}$ Gruppe darstellt,

und zusätzlich eine >CH- Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

eine 4-Pyridyl- oder 1-Imidazolylgruppe,

B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine -Alkyl-O-, -O-alkyl-, -Alkyl-S-, -Alkyl-NR₃-, -NR₃-alkyl- oder -NR₃-CO-Gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann sowie der Alkylenteil der -Alkyl-S-

Gruppe und das Stickstoffatom der -NR₃-CO-Gruppe jeweils mit dem Rest A verbunden ist und

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder auch,

wenn A eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinygruppe darstellt, wobei R_a wie oben definiert ist und eine

>CH- Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder wenn

X_1 eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,

oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt,

eine Phenylengruppe,

einer der Reste X_1 bis X_4 eine F-E-D-C < oder F-E-D-N < Gruppe, in denen

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine -CO-, -SO-, -SO₂-, -CO-NR₃- oder -NR₃-CO-Gruppe oder eine über das Stickstoffatom an den Rest E gebundene -SO₂-NR₃-Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

F eine Carboxygruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cyclohexyloxycarbonylgruppe darstellen,

ein zweiter der Reste X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom, eine $R_c\text{-N<}$, $R_b\text{-C<}$ oder Carbonylgruppe, in denen

R_b ein Wasserstoff- oder Chloratom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Amino-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe und

R_c ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Methoxy-, Carboxy-, Methoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder

eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, darstellen,

und die verbleibenden Reste der Reste X_1 bis X_4 jeweils ein Stickstoffatom, eine $R_b\text{-C<}$ oder Carbonylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist und nicht mehr als zwei der Reste X_1 bis X_4 Carbonylgruppen darstellen können und nicht mehr als zwei der Reste X_1 bis X_4 ein im Ring befindliches Stickstoffatom enthalten können,

einer der Reste Y_1 oder Y_2 ein Stickstoffatom und

der andere der Reste Y_1 oder Y_2 ein Sauerstoffatom oder eine $R_d\text{-N<}$ Gruppe, in der

R_d ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch ein Hydroxy-, Methoxy-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methyl-piperazinogruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die im Phenylkern durch Methoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann,

eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder, wenn die Gruppen $R_c\text{-N<}$ und $R_d\text{-N<}$

an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind,

R_d zusammen mit R_c eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5

4. Kondensierte 5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der A eine Amidino-, Aminoalkyl- oder Benzyloxycarbonylaminoalkylgruppe, in denen der Alkylteil jeweils 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

eine am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidin-4-yl-Gruppe, in der

10

R_a ein Wasserstoffatom, eine Benzyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellt,

B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine -NH-CO-Gruppe, in der das Stickstoffatom der -NH-CO-Gruppe mit dem Rest A verbunden ist,

eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder auch,

wenn A eine am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidin-4-yl-Gruppe darstellt,

15

wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder wenn

X_1 eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,

oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt,

20

eine Phenylengruppe,

einer der Reste X_1 bis X_4 eine F-E-D-C \searrow oder F-E-D-N \searrow -Gruppe, in denen

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, eine -CO- oder -CO-NH-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der -CO-NH-Gruppe mit dem Rest E verknüpft ist,

25

E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

F eine Carboxygruppe oder eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen,

ein zweiter der Reste X_1 bis X_4 , eine R_c -N \searrow oder R_b -C \searrow Gruppe, wobei

30

R_b ein Wasserstoff- oder Chloratom und

R_c ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,

und die verbleibenden Reste der Reste X_1 bis X_4 jeweils ein Stickstoffatom, eine H-C \searrow oder Carbonylgruppe,

einer der Reste Y_1 oder Y_2 ein Stickstoffatom und der andere der Reste Y_1 oder Y_2 eine R_d -N \searrow Gruppe, in der

35

R_d ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder

R_d zusammen mit R_c eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

40

5. Kondensierte 5-gliedrige Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine Amidino- oder Piperidin-4-yl-Gruppe,

B eine Ethylengruppe oder auch, wenn

A eine Piperidin-4-yl-Gruppe darstellt, oder wenn

45

X_1 eine Carbonylgruppe mit der Maßgabe darstellt, daß, falls -D-E-F eine 4-Carboxy-butyl- oder 4-Methoxycarbonyl-butylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig eine N-Methyl-iminogruppe bedeutet,

oder, falls -D-E-F eine 2-Carboxyethylaminocarbonyl- oder 2-Methoxycarbonylethylaminocarbonylgruppe darstellt, X_4 nicht gleichzeitig ein Stickstoffatom darstellt,

eine Phenylengruppe,

50

einer der Reste X_1 bis X_4 eine F-E-D-C \searrow oder F-E-D-N \searrow -Gruppe, in denen

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Ethenylengruppe, eine -CO- oder -CO-NH-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der -CO-NH-Gruppe mit dem Rest E verknüpft ist,

E eine Bindung oder ein Ethylengruppe und

55

F eine Carboxygruppe oder ein Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen,

ein zweiter der Reste X_1 bis X_4 , eine R_c -N \searrow oder R_b -C \searrow Gruppe, wobei

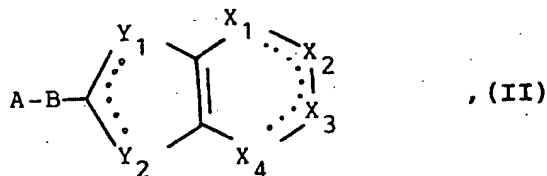
R_b ein Wasserstoff- oder Chloratom und

R_c ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,
und die verbleibenden Reste der Reste X_1 bis X_4 jeweils ein Stickstoffatom, eine H-C \equiv
oder Carbonylgruppe, einer der Reste Y_1 oder Y_2 ein Stickstoff atom und
der andere der Reste Y_1 oder Y_2 eine R_d-N Gruppe, in der

5 R_d eine Methylgruppe oder

R_d zusammen mit R_c eine n-Propylengruppe darstellen,
bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

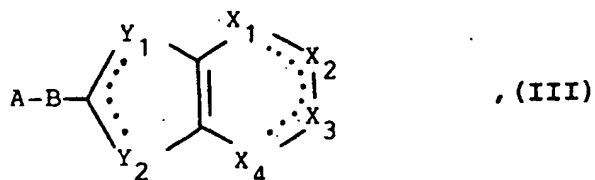
6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:
- 10 (a) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol,
(b) 5-[(2-Carboxy-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[(4-piperidiny)-aminocarbonyl]-benzimidazol,
(c) 5-(4-Carboxy-1-oxo-butyl)-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol,
(d) 1-(4-Carboxy-butyl)-3-methyl-8-[2-(4-piperidiny)ethyl]-xanthin,
(e) 1-(4-Carboxy-butyl)-3,9-dimethyl-8-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-xanthin,
15 (f) 2-(4-Amidino-phenyl)-9-(4-carboxy-butyl)-8,10-dioxo-5,6-dihydro-4H,9H-pyrimido[1,2,3-cd]purin,
(g) 5-[(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-aminocarbonyl]-1-methyl-2-[2-(4-piperidiny)-ethyl]-benzimidazol
und deren Salze.
7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit
20 anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein
physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren
inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 25 9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines
Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere
Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.
- 30 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf
nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder
mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
11. Verfahren zur Herstellung der kondensierten 5-gliedrigen Heterocyclen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7,
35 dadurch gekennzeichnet, daß
- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carboxygruppe
darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, X_1 bis X_4 , Y_1 und Y_2 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß F eine
Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe
50 mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, eine Cycloalkoxycarbonyl- oder Cycloalkylalkoxycarbo-
nylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im
Alkoxyteil oder eine durch einen abspaltbaren Rest geschützte Carboxylgruppe wie die Trimethylsi-
lyloxycarbonyl-, Methoxybenzyloxycarbonyl-, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl- oder Tetrahydropyra-
nyloxycarbonylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse abgespalten wird
55 oder

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_a ein Wasserstoffatom
darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



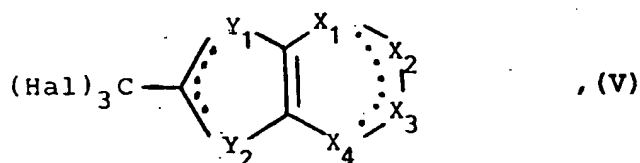
10 in der

A, B, X₁ bis X₄, Y₁ und Y₂ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß R_a eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, eine R₁-CO-(R₂CH)-O-CO-Gruppe, in der R₁ und R₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, oder einen abspaltbaren Schutzrest für eine Imino-Gruppe darstellt, mittels Hydrolyse, Hydrogenolyse oder Thermolyse abgespalten wird oder c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer der Reste Y₁ oder Y₂ ein Stickstoffatom und der andere der Reste Y₁ oder Y₂ eine R_d-N< Gruppe oder, wenn die Gruppen R_c-N< und R_d-N< an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sind, R_c und R_d zusammen auch eine n-Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



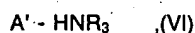
30 in der

X₁ bis X₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, einer der Reste Z₁ oder Z₂ eine A-B-CO-NR_{d1}-Gruppe und der andere der Reste Z₁ oder Z₂ eine HNR_{d2}-Gruppe darstellen, in denen A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, einer der Reste R_{d1} oder R_{d2} ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R_{d1} oder R_{d2} die für R_d in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt, cyclisiert und gegebenenfalls anschließend von einer so erhaltenen Verbindung ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B eine -NR₃-CO-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



45 in der

X₁ bis X₄, Y₁ und Y₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Hal jeweils ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

55 R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und A' eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinylgruppe darstellt, in der R_a mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, daß R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist oder einen abspaltba-

ren Schutzrest für eine Iminogruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend von einer so erhaltenen Verbindung ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, eine Cycloalkoxy-carbonyl- oder Cycloalkylalkoxy-carbonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, X₁ bis X₄, Y₁ und Y₂ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß F eine Carboxygruppe oder, falls Z₃ eine Hydroxygruppe darstellt, auch eine veresterte Carboxygruppe, z.B. eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₃ - R₄ , (VIII)

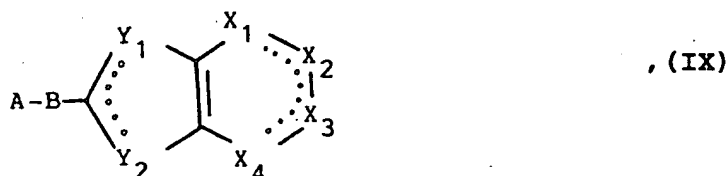
in der

R₄ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und

Z₃ eine Hydroxygruppe oder, wenn F eine Carboxygruppe darstellt, eine nukleophile Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls an einem Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Amidogruppe darstellt,

eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, X₁ bis X₄, Y₁ und Y₂ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß A eine Z₄-C(=NH)-Gruppe darstellt, in der Z₄ eine Amino-, Alkoxy-, Alkylthio-, Aralkoxy- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

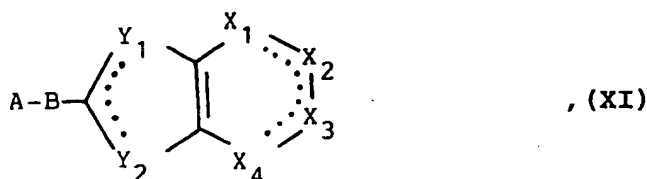
R₅ - NH₂ , (X)

in der

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder mit deren Säureadditionssalzen umgesetzt wird oder

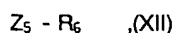
g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Amidino- oder Guanidinogruppe, in denen jeweils an einem der Stickstoffatome ein Wasserstoffatom durch eine Alkyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnt n Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst

durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom durch den Rest R_a substituierte Piperidinylgruppe, in der R_a mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, wobei in der Piperidinylgruppe zusätzlich eine $>CH$ -Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

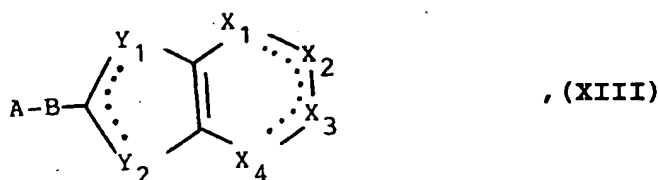
A, B, X_1 bis X_4 , Y_1 und Y_2 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß A eine Amidino- oder Guanidinogruppe oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei Alkylgruppen und am Stickstoffatom unsubstituierte Piperidinylgruppe, wobei in der Piperidinylgruppe zusätzlich eine $>CH$ -Einheit in 4-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_6 eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkoxy-carbonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome im Alkyl- oder Alkoxyteil oder eine $R_1-CO-(R_2CH)-O-CO$ -Gruppe, wobei R_1 und R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, und Z_5 eine nukleophile Austrittsgruppe oder, wenn R_6 eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt, Z_5 zusammen mit dem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe des Restes R_6 auch ein Sauerstoffatom darstellen, umgesetzt wird oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

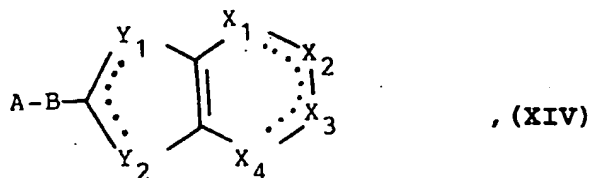


in der

A, B, X_1 bis X_4 , Y_1 und Y_2 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6

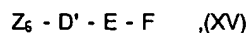
definiert sind, daß D ein Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe darstellt, oxidiert wird oder

i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der einer der Reste X_1 bis X_4 eine F-E-D-N< Gruppe darstellt, wobei D eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Y₁, Y₂ und X₁ bis X₄ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß einer der Reste X₁ bis X₄ eine H-N< Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



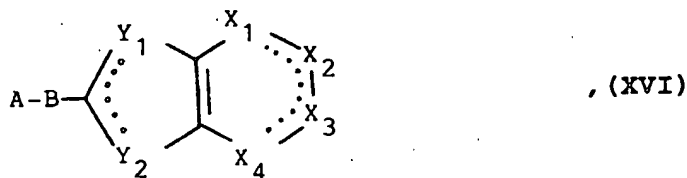
in der

E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

D' eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und

Z₆ eine Austrittsgruppe oder, falls D' eine unmittelbar an den Rest F gebundene Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält, auch ein Wasserstoffatom bedeuten, umgesetzt wird oder

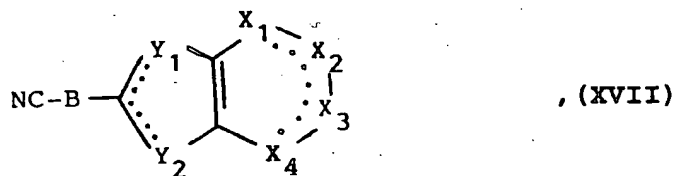
j) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Y₁, Y₂ und X₁ bis X₄ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß D eine Alkenylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, hydriert wird oder

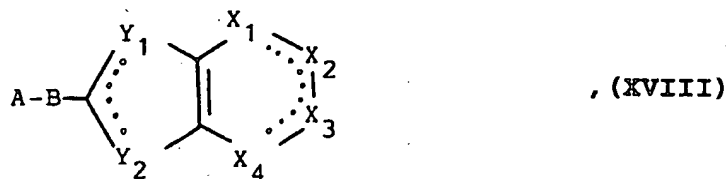
k) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Amidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B, Y₁, Y₂, und X₁ bis X₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit Hydroxylamin oder dessen Salzen in Gegenwart einer Base, umgesetzt wird oder

l) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste X₁ bis X₄ eine Methingruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Y₁, Y₂ und X₁ bis X₄ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß mindestens einer der Reste X₁ bis X₄ ein durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatome substituierte Methingruppe darstellt, enthalogeniert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste X₁ bis X₄ eine Carbonylgruppe darstellt, mittels Halogenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste X₁ bis X₄

eine durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte Methingruppe darstellt, übergeführt wird und/oder erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendet r Schutzrest abgespalten wird und/oder gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 611 660 A3**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 94102222.0

(22) Anmeldetag: 14.02.94

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 471/04**, C07D 471/16,
C07D 487/16, C07D 413/06,
C07D 403/06, C07D 401/12,
C07D 401/10, C07D 401/14,
C07D 401/06, C07D 473/04,
A61K 31/415

(30) Priorität: 16.02.93 DE 4304650

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
24.08.94 Patentblatt 94/34

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 14.09.94 Patentblatt 94/37

(71) Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH

D-88397 Biberach (DE)

(72) Erfinder: Austel, Volkhard, Prof. Dr.
Dipl.-Chem.
Kapellenweg 7
D-88440 Biberach (DE)

Erfinder: Pieper, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.
Kapellenweg 5

D-88400 Biberach (DE)
Erfinder: Himmelsbach, Frank, Dr. Dipl.-Chem.
Ahornweg 16
D-88441 Mittelbiberach (DE)

Erfinder: Linz, Günther, Dr. Dipl.-Chem.
Erlenweg 8

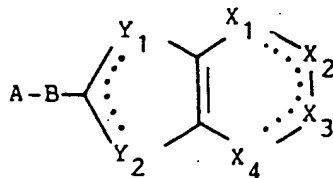
D-88441 Mittelbiberach (DE)
Erfinder: Müller, Thomas, Dr. Arzt und
Dipl.-Chem.

Alter Postplatz 17
D-88400 Biberach (DE)
Erfinder: Weisenberger, Johannes, Dr.
Dipl.-Chem.

Haydnweg 5
D-88400 Biberach (DE)
Erfinder: Guth, Brian, Dr. Phys.
Am Schlegelberg 24
D-88447 Warthausen (DE)

(54) Einstellbare Blattwellvorrichtung mit Förderklemme.

(57) Die Erfindung betrifft kondensierte 5-gliedrige Heterocyclus der allgemeinen Formel



, (I)

in der

R_a, R_b, X und Y wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insb. solche, die pharmakologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise

aggregationshemmende Wirkungen, die Verbindungen enthaltend Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT Nummer der Anmeldung
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt EP 94 10 2222

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
X,P	EP-A-0 531 883 (DR. KARL THOMAE GMBH) * Beispiele 1-3, 5-13, 15, 17, 20, 22, 25; claims *	1	C07D471/04 C07D471/16 C07D487/16 C07D413/06 C07D403/06 C07D401/12 C07D401/10 C07D401/14 C07D401/06 C07D473/04 A61K31/415
A	EP-A-0 525 629 (DR. KARL THOMAE GMBH) * Beispiele 1(6), (8), (9), (49), (58), (60), (75), (93) *	1	
A	EP-A-0 381 033 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) * Zusammenfassung; Anspruch 1 *	1-11	
P,A	EP-A-0 567 967 (DR. KARL THOMAE GMBH) * Zusammenfassung *	1	
D	& DE-A-42 14 245		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5)
			C07D A61K C07C
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: - Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-11 Nicht recherchierte Patentansprüche: - Grund für die Beschränkung der Recherche: -</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchanort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 12. Juli 1994	Prüfer Frelon, D
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EP 94102222.0 - C -

Unvollständige Recherche

Gemäß Art.83/84 EPÜ muß der Gegenstand der Erfindung in den Patentansprüchen deutlich und knapp gefaßt sein. Dem widersprechen die viel zu breiten und allgemein gehaltenen Definitionen der variablen Teile A, B, Y_1 , Y_2 , X_1 , X_2 , X_3 and X_4 sowie die unübersichtlichen Verzweigungen jeder Varianten in weiteren Untereinheiten.

Die unübersehbar große Anzahl an theoretisch denkbaren Verbindungen, die sich aus beanspruchten Kombinationsmöglichkeiten ergeben und die nur teilweise durch die Beispiele gestützt werden, schließen eine sinnvolle, vollständige und ökonomische Recherche aus (siehe Richtlinien B III 2.1, 3.7). Die Recherche wurde daher unter Berücksichtigung der überwiegenden Anteile der Beispiele und besonders der in Anspruch 5 definierten Verbindungen beschränkt.